

目的

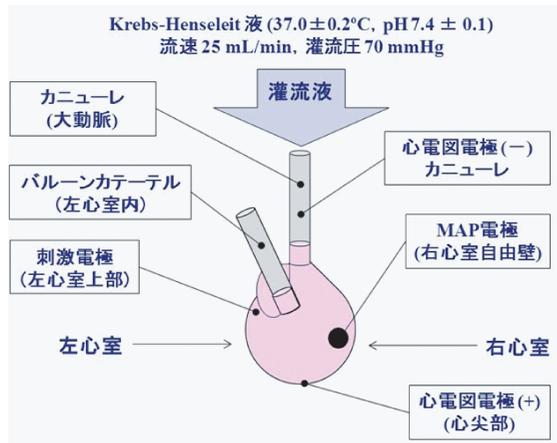
近年、医薬品開発において、心血管系への安全性評価はより重要視されるようになった。そのため、無麻酔無拘束動物または麻酔下動物を用いた心血管系試験において、心機能評価が多く実施されるようになった。その指標の一つである心収縮力の評価については、多くの場合*in vivo*で行われており、よりスループットが良く、化合物量が少なくすむ*in vitro*での評価が望まれている。QT延長の評価は、*in vitro*試験ではhERGおよびAPD試験が広く実施されているが、偽陽性または偽陰性が多く見られているのが現状である。

ランゲンドルフ試験法は、化合物の催不整脈作用および心機能の評価法としてもよく知られた手法である。また、化合物を心臓全体に直接作用させることから、心機能に対する直接作用を評価することができる方法である。

今回我々は、心収縮力とQT延長の評価を同時に実施する*in vitro*実験として、ランゲンドルフ実験法に着目し、各種化合物の評価を行い、その有用性について検証した。

方法

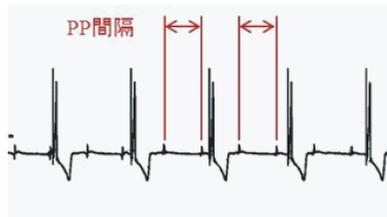
ウサギから心臓を摘出後、大動脈内にカニューレを挿入し、ランゲンドルフ装置に固定した。37.0±0.2°C、pH7.4±0.1に調節したKrebs-Henseleit液を灌流させることで心臓を維持し、房室結節領域を物理的に障害してAVブロック状態を作製した。ペーシングは、左心室上部から1Hzの頻度で行った。心収縮力を測定するためにバルーンカテーテルを左心室内に挿入した。心電図電極は、大動脈に挿入したカニューレと心尖部に固定し、MAP電極を右心室自由壁に固定した。



解析

QRS群, QT間隔, MAPD₃₀, MAPD₉₀, MAPD₃₀₋₉₀
→ 解析時点から前1分間の5波形の平均値

LVSP, LVEDP, LV dP/dt max., PP間隔
→ 解析時点から前1分間の平均値



化合物と適用

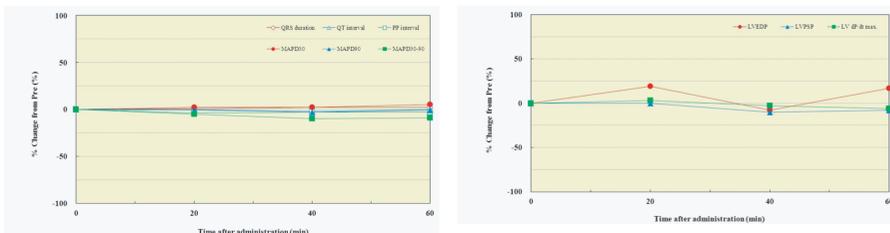
- DMSO; 0.1 vol% (同濃度を3回適用)
- dl-Sotalolol; 3, 10, 30 μmol/L
- Quinidine; 1, 3, 10 μmol/L
- Flecainide; 1, 3, 10 μmol/L
- Verapamil; 1, 3, 10 μmol/L
- Astemizole; 0.3, 1, 3 μmol/L
- Thioridazine; 0.1, 1, 10 μmol/L
- Norepinephrine; 0.03, 0.1, 0.3 μmol/L

20分間隔で低濃度から累積適用

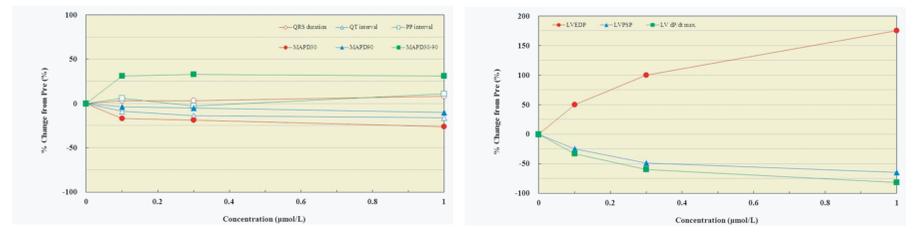


結果

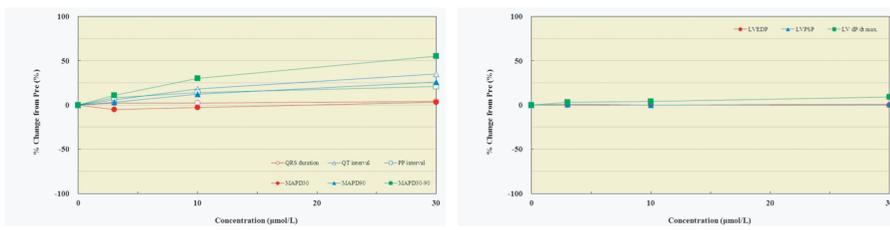
DMSO; 0.1 vol%



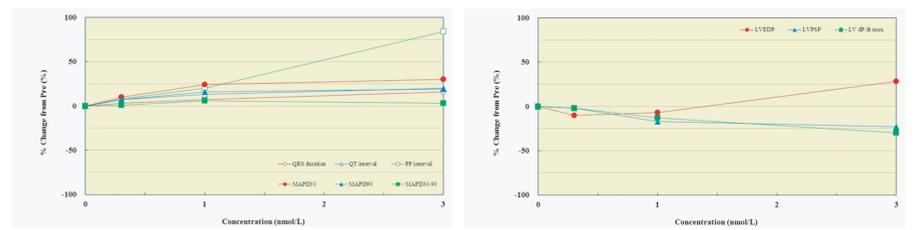
Verapamil; 1, 3, 10 μmol/L



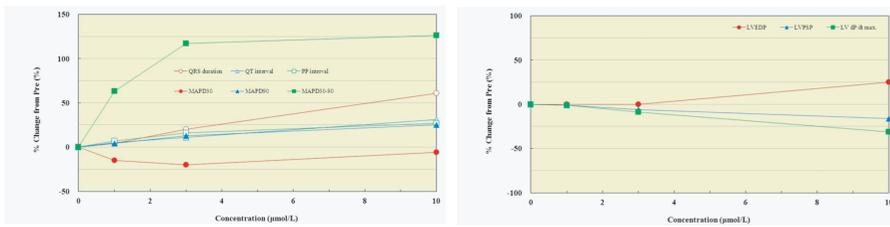
dl-Sotalolol; 3, 10, 30 μmol/L



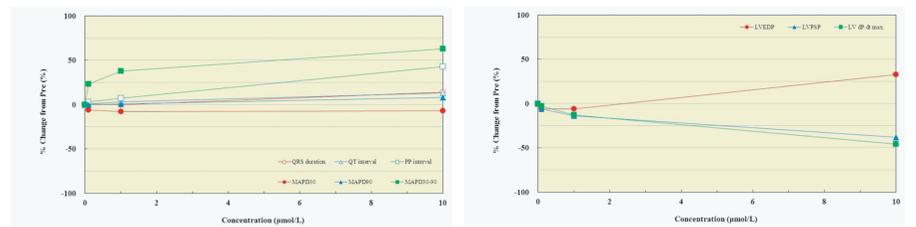
Astemizole; 0.3, 1, 3 μmol/L



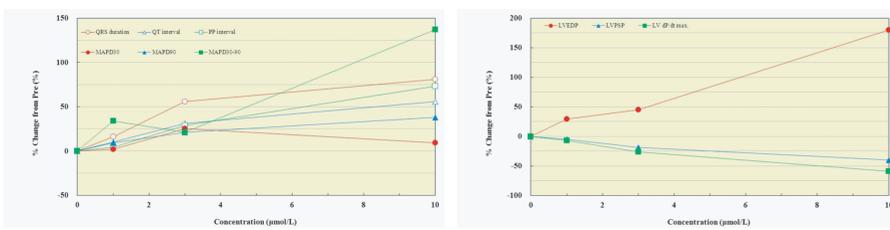
Quinidine; 1, 3, 10 μmol/L



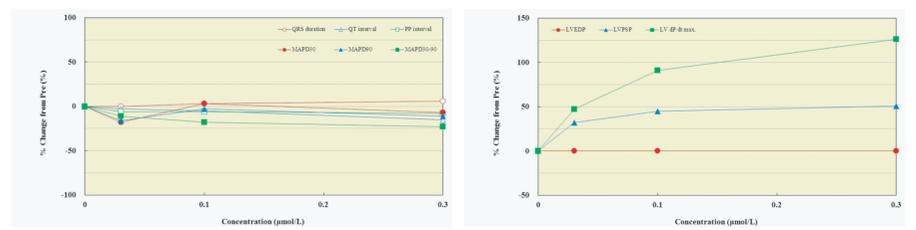
Thioridazine; 0.1, 1, 10 μmol/L



Flecainide; 1, 3, 10 μmol/L



Norepinephrine; 0.03, 0.1, 0.3 μmol/L



総括

ランゲンドルフ実験法は、心収縮力とQT延長を同時に評価することが可能であることが明らかとなった。また、*in vivo*試験と比較し、少ない化合物量でスループットの高い評価法として有用であることも示唆された。